

## РЕЦЕНЗИЯ

по конкурса за заемане на академичната длъжност „Професор“ в област на висше образование **4. Природни науки, математика и информатика** по професионално направление **4.2. Химически науки**, научна специалност „Органична химия“ за нуждите на лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ (ОСС) в Институт по органична химия с център по фитохимия – БАН (ИОХЦФ)

Рецензент: проф. дхн Стефан Емилов Бояджиев, Медицински университет – Плевен

В конкурса за „Професор“, обявен в Държавен вестник, бр. 79 от 07. 10. 2016 г. и в интернет-страницата на ИОХЦФ – БАН участва единствен кандидат, доцент д-р **Ваня Богданова Куртева**, от лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ в Институт по органична химия с център по фитохимия – БАН. Представената от кандидатката документация е пълна и отговаря на изискванията в Закона за развитие на академичния състав в Република България, на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в БАН и на съответния Правилник и специфичните изисквания в ИОХЦФ. Документите са оформени и подредени прегледно.

**Кратки биографични данни за кандидатката** Доц. д-р Ваня Куртева е завършила Химическия факултет на Софийския Университет „Св. Климент Охридски“ през 1984 г. с магистърска степен и специализации по органична и аналитична химия. Работи почти 3 години в База за развитие и внедряване към Химико-фармацевтичен комбинат „Фармахим“ по проект за синтез на фармацевтичен препарат, за който има издадени български патентни свидетелства. През 1988 г. е назначена като химик в ИОХЦФ в секция „МОЕРОС“, понастоящем – „Органичен синтез и стереохимия“, където кариерата ѝ продължава до днес. В периода 1988–1991 г. работи по докторска програма, която завършва със защита на дисертация на тема „Синтез, конфигурации и стереоелектронни ефекти при вътрешномолекулни S→N ацилни миграции в 3-амино- и 3-метиламино-1,2,3-трифенилпропил тиолацетати“ и получава образователната и научна степен «Доктор». През 1993 г. доц. В. Куртева е избрана за научен сътрудник II ст. и през 2000 г. е повишена до научен сътрудник I ст. (сега главен асистент). През 2007 г. е избрана с конкурс за старши научен сътрудник II ст., която се трансформира през 2011 г. в академичната длъжност „Доцент“.

**Общо представяне на материалите по конкурса** Доц. В. Куртева участва в конкурса за „Професор“ с общо 64 научни труда, от които 41 са изработени и публикувани след хабилитацията за „Доцент“. Всички публикации са по специалността на обявения конкурс – органична химия и в преобладаващата част – в областта на органичния синтез. От представените 64 публикации, 54 са в специализирани списания с импакт фактор и 36 от тях са били публикувани след конкурса за „Доцент“. Освен тези статии в списания, следва да се отбележат една публикация в поредица и две глави в книги, едната от които е експериментална процедура на високо ниво за практическо обучение на студенти. Общият импакт фактор на списанията за всички статии е повече от 204. Ще подчертая само няколко статии публикувани през последните 5 години в реномирани списания (всички импакт фактори, IF, са посочени за 2015 г. според *Thomson Reuters*): обзорна

статия в *Chemical Reviews* 2016, IF 37.37; в *Physical Chemistry Chemical Physics* 2015, IF 4.45; 2 статии в *Dyes and Pigments* 2012, IF 4.06; в *Journal of Colloid and Interface Science* 2012, IF 3.78; в *Separation and Purification Technology* 2012, IF 3.30; общо 6 статии в *RSC Advances*, 2013 (1), 2014 (2), 2015 (1) и 2016 (2), IF 3.29; в *New Journal of Chemistry* 2015, IF 3.28; в *ChemPhysChem* 2015, IF 3.14; в *Chemistry Central Journal* 2013, IF 2.55; в *Acta Crystallographica* 2016, IF 2.33. По всички статии са забелязани до момента 467 цитата, които са подредени прегледно в списък по хронологичен ред на публикуваните от доц. Куртева статии. Този списък започва с важните уточнения: (1) 425 цитата са намерени след хабилитацията за „Доцент; (2) цитиранията в международни издания, вкл. патенти, книги и поредици са 391, от които 351 след хабилитацията в 2007 г.; (3) цитиранията в дисертации в чужбина са 75, от които 73 след 2007 г. и в национални издания е отбелязан един цитат след 2007 г. Индексът на Хирш, h-индекс, е 11. Ще призная, че по време на прегледа ми на списъка цитати отбелязвах за себе си кои статии са получили най-много цитирания. Оказа се, че кандидатката е съставила пълна разбивка на цитиранията по статии в таблица, която е включена накрая на списъка. Бих препоръчал такава таблица да се изисква във всички процедури за хабилитации и да бъде поставяна в началото на списъка цитати, тъй като тя показва най-бързо и точно статиите с най-голям отзвук сред международната колегия специалисти. Като най-цитирани се открояват статиите: в *Chemical Communications* 2006 с 94 цитата; в *Chemical Reviews* 2009 – 76; в *Tetrahedron* 2005 – 33; в *Organic & Biomolecular Chemistry* 2004 – 30; в *Pharmacology & Pharmacy* 2011 – 25; в *Angewandte Chemie International Edition* 2009 – 22; в *Green Chemistry* 2004 – 20.

Според споменатите по-горе **количествени наукометрични показатели доц. В. Куртева превъзхожда значително специфичните изисквания за заемане на академичната длъжност „Професор” в ИОХЦФ-БАН** съгласно „Правилника за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в ИОХЦФ-БАН”, а именно: 5 години трудов стаж като „Доцент”, общо 40 публикации, от които 30 в списания с импакт фактор и 15 – след хабилитацията, 100 цитирания и h-индекс 10.

**Научни приноси в статиите с участие на доц. В. Куртева** По същество, всички нейни научни трудове представят резултати от разработване на синтетични методи за получаване на разнообразни класове съединения. Представени са копия в електронен формат на всички 64 статии. Всички приложени научни публикации на кандидатката са в областта на обявения конкурс – органична химия. Приложената анотация на приносите описва много подробно и в добре подреден стил постигнатото. В нея доц. Куртева резюмира само нейните приноси след хабилитацията, след 2007 г. Въпреки че вече са рецензирани, желая да отбележа и тематиките, по които доц. Куртева е работила по-рано в ИОХЦФ: синтез на съединения с ограничена конформационна подвижност, стереоелектронни ефекти и синтез на хетероциклени съединения с потенциална биологична активност. По време на пост-докторска специализация, 2001-2004 г. заедно с португалски учени, е работила по асиметрично алдолно циклодехидратиране на бис-алдехиди, по приложение на микровълнова радиация в органичния синтез и по приложение на йонни течности с хирален компонент. По последно спомената тематика е статията с най-голям брой цитати, която описва йонни течности съдържащи хирален анион. Те могат да индуцират хиралност в катализирано от родий вътрешномолекулно,

карбеноидно внедряване в C–H връзка и в асиметрично дихидроксилиране по Шарплес. Научните приноси след хабилитацията на доц. Куртева може да се систематизират в следните основни тематични направления: **1) синтез на съединения с потенциална биологична активност, 2) синтез и приложение на лиганди за селективно извличане на лантаноидни йони, 3) синтез на азо-багрила и техни азометинови аналози.** По първата тематика са резюмирани публикациите № 28, 37, 42, 46, 48 и 54. В три от тях са получени *транс*-3,4-заместени-азетидинони ( $\beta$ -лактами) чрез реакция на [2+2] кетен-имин циклоприсъединяване (реакция на Щаудингер). Използвани са сравнително евтините чисти енантиомери на 1-фенилетиламин, 1-(1-нафтил)етиламин, 1-(2-нафтил)етиламин, 1-(1,2,3,4-тетрахидронафтил)амин, 1-инданиламин и (+)-аминометилпинан в комбинация със серия заместени бензалдехиди, притежаващи електроноакцепторни заместители в ядрото. Единствените продукти са с 3,4-*транс* разположени заместители и е постигната до 58 % енантиселективност по отношение на  $\beta$ -лактамния пръстен. Най-висока енантиселективност е установена когато са използвани имини получени от 1-фенилетиламин, 1-(2-нафтил)етиламин, 1-(1,2,3,4-тетрахидронафтил)амин и 1-инданиламин в комбинация с алдехиди с три метокси групи в бензеновото ядро. Оптимизация на условията е показала, че повишена температура ускорява значително превръщането без да влошава селективността. В статии № 42, 46 и 48 е описан директен синтез на 2,3-дизаместени имидазо[1,2-а]пиридини, чиито скелет се среща в съединения с разнообразно физиологично въздействие. Циклизацията до имидазоловия пръстен протича в един, киселинно-катализиран процес от изходните 2-аминопиридин и 2 еквивалента заместени ацетофенони. Образуването на няколко продукта е обяснено с паралелно протичане на реакцията по два пътя и през две междинни съединения. Заместители с положителен индукционен ефект, като метилова група, в ацетофенона или пиридина не влияят съществено на реакционния ход и тези изходни съединения дават главно 3-(1-арил)етил заместени имидазо[1,2-а]пиридини. Заместители с отрицателен индукционен ефект, но с електронодонорен резонансен ефект, например хлорен атом, подпомагат формирането на 3-(1-арил)винил заместени имидазо[1,2-а]пиридини. Проучено е влиянието на киселинния катализатор, след което са постигнати отлични добиви (до 99%) и селективности (съотношение на двата продукта до 97:3). Установено е, че най-ефективен катализатор е изохинолин-5-сулфоновата киселина, но тя ускорява и двата главни реакционни пътя, докато *пара*-толуенсулфоновата киселина толерира формирането на кетимин и съответния му продукт с 3-(1-арил)етил заместител. Интересно и все още не напълно изяснено е наблюдението в ЯМР спектрите в твърда фаза на проба от 3-(1-арилетил)-2-арил заместен имидазо[1,2-а]пиридин на удвоени сигнали.

По научните проекти, свързани със **синтез и приложение на лиганди за селективно извличане на лантаноидни йони** са публикувани статиите № 36, 41, 47, 49, 50, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 62 и 63. Тези проекти са реализирани в сътрудничество с изследователи от Химикотехнологичен и металургичен университет – София. Целите на тези трудове са: (1) да се синтезират и приложат за екстракция на лантаноидни йони органични лиганди и техни спомагателни агенти (синергисти); (2) да се изследват техните екстракционните параметри; (3) да се изучат взаимодействията между компонентите на

екстракционната система. Основната структура на серия хелатиращи екстрагенти е основана на 4-ароилпиразол-5-он. С такава структура са синтезирани заместени в ароматното ядро на ацилния остатък с 3-Me, 4-Me, 4-F, 4-CF<sub>3</sub> и 4-Ph представители чрез ацилиране на 3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-он. Необходимата селективност за С-ацилиране на 4-позицията е постигната с използване на калциев хидроксид, който изтегля равновесието в изходния пиразолон към енолна форма, защитава тавтомерната хидроксилна група като калциев комплекс и поддържа реакционната среда базична за да предпази комплекса от разрушаване по време на реакцията. Едно от синтезираните по този начин съединения кристализира в пет различни кристални форми, за три от които се използва терминът „дезмотропни“ защото индивидуално кристализират различни тавтомери. Тяхната структура е доказана чрез рентгеноструктурен анализ на монокристални образци и ЯМР спектри в твърда фаза. С тази публикация (№ 55 от 2015 г.) за първи път се доказва изолирането на повече от две дезмотропни форми на едно съединение. Изследвано е селективното извличане на лантаноидни йони с помощта на синтезираните лиганди в обикновени разтворители, както и в йонни течности, и е установено, че заместителят в 4-ацилната група оказва съществено влияние върху екстракционните свойства на съединенията. Съвместното прилагане за екстракции на два органични лиганда е довело често до синергизъм, като са установени ефекти до милион пъти. Значително по-ефективни от фенилазонафтол с аза-коронен етерен фрагмент в страничната верига като синергисти са се оказали фосфорилирани по малкия обръч каликс[4]арени. Логично развитие на тематиката са синтезите на молекули, които съчетават структурните компоненти на хелатиращ лиганд и синергист, например 4-ацилпиразол-5-они притежаващи наситен хетероциклен фрагмент в ацилния остатък. Детайлно са изследвани факторите, които обуславят ефективността на синергистичните екстракции и на ролята на взаимодействията екстрактант-синергист, екстрактант-йонна течност и синергист-йонна течност върху екстракционните параметри.

По тематиката **синтез на азо-багрила и техни азометинови аналози** са публикувани статиите № 26, 27, 30, 31, 34, 35, 38, 39, 43, 45, 51 и 52 с по-разширени авторски колективи, в зависимост от конкретната цел на изследването. Точно от тази група публикации са някои от споменатите по-горе в известни международни списания с висок импакт фактор. Синтезирани са индивидуални тавтомери на арилазонафтоли и техни азометинови аналози и е доказано, че те изомеризират пълно и обратимо в другия тавтомер под действие на външен стимул. Контролираната тавтомеризация обуславя потенциалното им приложение като молекулни превключватели и машини, която област е „гореща“ понастоящем. Моделните съединения, които в основно състояние са в енолна форма, съдържат хетероциклен фрагмент в странична верига. Тя може да е конформационно подвижна (CH<sub>2</sub> група) или частично обездвижена (C=O група). Установено е, че тавтомерното равновесие се изтегля напълно и обратимо към кето-формата след протониране или комплексообразуване, но не се влияе от вида на мостовата група в страничната ръка. Не е отбелязано от кандидатката, че все още не са публикувани резултатите по получена серия пиридилазонафтоли, синтезирани също с цел изследване на тавтомерни равновесия, но някои от тези резултати са докладвани на

конференции. Моделните пиридилазонафтоли притежават NH-пиридилова група в страничната верига, свързана с нафтилния остатък както с подвижна CH<sub>2</sub> група, така и със стерично запречена арилметинова мостова група. Тези съединения съществуват в основно състояние в кето форма. Синтетично постижение е успешното осъществяване на трикомпонентна кондензация между 4-пирилазо-1-нафтол, 3-аминопиридин и ароматен или хетероароматен алдехид водеща до съединения с арилметинова мостова група. За кондензацията е било известно, че е успешна с 2-нафтоли, но се е считало, че не протича или е с нисък добив за превръщане на 1-нафтоли.

Освен изброените основни насоки на работа, следва да се отбележат и синтезите на **лиганди за координационни полимери и интеркалатори на ДНК**, които съдържат 1,4,8,11-тетраазациклотридецин-2,10-дионов скелет. Получени са симетричен макроцикъл без заместители в ароматно ядро и несиметрични съединения с електронодонорен (CH<sub>3</sub>) или електроноакцепторен (NO<sub>2</sub>) заместител в ядрото (статия № 53). Установено е, че съединенията притежават благоприятна геометрия за координация с метални йони, която не се влияе съществено от заместителя в ароматното ядро. Синтезирани са също полидентатни лиганди, които съдържат несиметрични карбамидни фрагменти прикачени към оксазинонов и/или *пара*-крезолен скелет (статия № 64). Те притежават различен брой и вид координационни донорни и акцепторни места, способни както за вътрешномолекулно водородно свързване в съединенията с отворена верига, така и към предпочетени междумолекулни водородни връзки в съединенията с оксазинонов фрагмент. Отбелязани са няколко публикации по **синтез и функционализация на карбоциклени съединения** (статии № 25, 33 и 44), част от които са изследвани за антимикуриална активност. След специализацията на доц. Куртева в Новия Университет в Лисабон са публикувани заедно с колеги от там две обзорни статии в *Chemical Reviews*, по синтез на циклопентитоли (статия № 29) и хирални циклопентенони (статия № 61).

Като логично продължение на работата досега, доц. В. Куртева очертава планирани бъдещи синтези и приложения на нови съединения в сътрудничество с колеги в България и от Университета в Ниш, Сърбия (по 3-(1-арилетил)-2-арил-имидазо[1,2-а]пиридили), от Университета във Фрибург, Швейцария (по пиридилазонафтоли), от Университета в Любляна, Словения (по полидентатни лиганди) и от Университета в Лисабон, Португалия (по координационни полимери).

Нямам ни най-малко съмнение в упоритата лична работа на доц. В. Куртева по време на описаните в нейните статии синтези, както и, в по-късен етап, в оформяне на ръкописите за представяне в списание. Няма да анализирам мястото на кандидатката в подреждането на авторите, защото този критерий не винаги е показател за индивидуалния принос.

Текущите резултати от изследванията са били представени с устни доклади на 9 международни и национални конференции, от които 8, след хабилитацията. Постерни съобщения са представени на 65 международни и национални научни форуми, от които 54 – след 2008 г. Списъкът с тези участия ги подразделя коректно на „международни“ и „национални“.

Доц. Куртева е участник в голям брой научни и приложни проекта, от които ще отбележа само тези след 2007 г.: 31 международни и 5 национални научни проекта и редица национални приложни проекта. Резултатите от някои от тези, както и от проекти преди 2007 г., не могат да са публично достояние, предполагам, поради клаузи в договореността. Три от международните научни проекти са финансирани по 7<sup>Ma</sup> рамкова програма на Европейския съюз, останалите от различни научни организации и фондации. Техните използвани съкращения в списъка проекти, за съжаление, не са обяснени, напр. „SNSF, SCOPES“. Четири от българските научни проекта са финансирани от Фонд „Научни изследвания“ и един – по Оперативна програма “Развитие на конкурентоспособността на българската икономика” 2007-2013.

**Преподавателска дейност** Доц. В. Куртева е участвала в обучението на студенти и докторанти. Тя е била ръководител на 8 студентски практики, на 4 дипломанта за получаване на бакалавърска степен и на 4 дипломанта за получаване на магистърска степен. Консултирала е двама докторанта и е ръководила един докторант. Доц. Куртева е участвала в 4 комисии за назначаване на асистент, в 6 изпитни комисии за докторантски минимум и в 4 изпитни комисии за приемане на редовни докторанти. Била е член на 7 научни журита след 2012 г. по процедури за получаване на научна и образователна степен „Доктор“ или за заемане на академична длъжност „Главен асистент“ и „Доцент“.

Към подобна по същество дейност е допуснат пропуск да се отбележат и други участия/членства в съвети и комисии, напр. работата в Националната агенция за оценяване и акредитация (с която единствено съм запознат).

**Лични впечатления** Познавам Ваня Куртева от студентските години и работата ни в ИОХЦФ до 1989 г. От тези години съм се впечатлил от нейните упоритост и трудолюбие – необходими качества за всеки успешен синтетик. В междуличностните отношения е била отзивчива, пряма в думите си и готова винаги за взаимопомощ. Още от тези ранни години тя се стреми да се изгради като знаещ и можещ учен, което очевидно е постигнала.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Документите и материалите, представени от доцент д-р **Ваня Богданова Куртева** **отговарят на всички изисквания** за заемане на академичната длъжност „Професор“ по Органична химия в ИОХЦФ-БАН. Кандидатката е публикувала в реномирани, специализирани списания **повече от необходимия брой научни трудове**, в които има оригинални приноси. Те са получили широк международен отзвук съдейки по големия брой цитирания. **Квалификацията на доц. В. Куртева за заемане длъжността по конкурса е несъмнена.**

След внимателното ми запознаване с представените по конкурса материали и научни трудове, анализ на тяхната значимост и съдържащите се в тях научни приноси, със сигурност давам **категорично своята положителна оценка и ще гласувам с «Да»** за заемане на академичната длъжност „Професор“ по Органична химия в ИОХЦФ-БАН от доцент д-р **Ваня Богданова Куртева.**

26. 01. 2017 г  
Плевен

Рецензент:  
(проф. Стефан Е. Бояджиев, дхн)